



В.В. Потій¹, Д.О. Потій¹, В.П. Мельник¹, В.Т. Кірієнко²,
І.В. Антонюк¹, К.О. Коломієць¹

¹ Київський медичний університет

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Лікарська резистентність вірусу імунодефіциту людини в епоху сучасної антиретровірусної терапії (огляд літератури)

Широке використання антиретровірусної терапії (АРТ), зокрема в країнах із низьким та середнім рівнем доходу, з одного боку, зменшило захворюваність та смертність, пов'язану з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), з другого — призвело до зростання кількості випадків ВІЛ-інфекції, асоційованої з варіантом вірусу, резистентного до препаратів АРТ. Проблема лікарської резистентності ВІЛ є актуальною, особливо для країн із низьким та середнім рівнем доходу, оскільки в них широко використовують схеми АРТ із використанням нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) ВІЛ, до яких рівень резистентності вищий порівняно із сучаснішими схемами АРТ.

Мета роботи — висвітлити важливість профілактики та контролю лікарської резистентності ВІЛ як однієї з причин обмеження можливостей антиретровірусної терапії та її зниження ефективності.

Матеріали та методи. Проведено пошук джерел інформації щодо лікарської резистентності ВІЛ у наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed за такими ключовими словами, як «резистентність ВІЛ», «тестування на резистентність ВІЛ», «мутації лікарської резистентності ВІЛ». Після опрацювання публікацій для огляду вибрали фахові джерела, що відповідали умовам запити. Перевагу віддавали джерелам інформації, опублікованим із 2020 до 2024 р.

Результати та обговорення. В основі змін генетичної структури ВІЛ лежать множинні мутації лікарської резистентності, асоційовані з вірусологічною невдачею та обмеженням варіантів АРТ у пацієнтів ще до початку лікування. Аналіз літературних джерел виявив, що поширеність лікарської резистентності відрізняється в різних країнах, але загалом не перевищує 20 % для більшості країн і здебільшого трапляється при застосуванні більш ранніх схем АРТ. З огляду на це важливо враховувати повну історію АРТ та результати поточних і попередніх тестів на резистентність. Однак тестування на лікарську резистентність ВІЛ не є рутинним методом дослідження для країн із низьким та середнім рівнем доходу.

Сучасні схеми АРТ мають вищі бар'єри для розвитку лікарської резистентності. Вибір препаратів АРТ із високим бар'єром резистентності, а також контроль мутацій лікарської резистентності є запорукою запобігання розвитку останньої.

Найпоширенішим способом тестування на резистентність ВІЛ до препаратів АРТ є використання генотипових тестів. Секвенування нового покоління є перспективним методом виявлення мутацій лікарської резистентності, що є необхідним для поліпшення діагностики та нагляду за ВІЛ, особливо при виявленні пацієнтів із ризиком вірусологічної невдачі під час АРТ першої лінії на основі ННІЗТ ВІЛ.

Висновки. Лікарська резистентність ВІЛ не є поширеним явищем, трапляється переважно в країнах із середнім та низьким рівнем доходу, які використовують схеми АРТ з нижчим бар'єром резистентності, такі як ННІЗТ ВІЛ. Вибір сучасних схем АРТ із високим порогом резистентності запобігає розвитку лікарської резистентності ВІЛ. Генотипові тести, такі як секвенування нового покоління, є пріоритетними методами тестування на резистентність ВІЛ. Профілактика та контроль лікарської резистентності ВІЛ мають вирішальне значення для підтримки ефективності сучасних антиретровірусних препаратів.

Ключові слова

ВІЛ, антиретровірусна терапія, мутації лікарської резистентності, секвенування нового покоління.

Ефективна антиретровірусна терапія (АРТ) дала змогу суттєво знизити захворюваність і смертність, пов'язану з інфекцією, спричиненою вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), серед ВІЛ-позитивних пацієнтів [2, 17]. Антиретровірусну терапію слід призначати всім пацієнтам із ВІЛ, зокрема безсимптомним особам, незалежно від імунного статусу [11]. Дедалі більше доказів того, що лікарська резистентність ВІЛ є значною перешкодою для ефективного та тривалого контролю за захворюванням на основі АРТ [8, 29]. Сама природа ВІЛ демонструє готовність до мутацій та уникнення медикаментозного пригнічення. Висока швидкість реплікації, схильної до помилок, зворотна транскрипція та висока швидкість рекомбінації ВІЛ призводять до виникнення генетично різноманітної популяції вірусу, яка поширюється як квазівид [1]. Під час реплікації вірусу генеруються мутації, які потенційно можуть збільшити або зменшити здатність вірусу до реплікації [8]. Мутації, які протидіють АРТ-опосередкованому пригніченню реплікації вірусу, відомі як мутації лікарської резистентності (МЛР). Вони перешкоджають взаємодії препарату АРТ з місцем його зв'язування. Мутації лікарської резистентності можуть виникнути як під час лікування (мутації, які виникають під час лікування), так і передаватися під час первинного інфікування ВІЛ (мутації, які передаються) [8]. Лікарсько-резистентні варіанти ВІЛ, які передаються, обмежують можливості лікування та мають клінічні та соціальні наслідки для охорони здоров'я у всьому світі. Таким чином, клінічна оцінка й управління резистентністю до препаратів АРТ мають важливе значення для забезпечення того, що люди, які живуть з ВІЛ, продовжуватимуть досягати довічної супресії вірусу (< 50 копій/мл плазми) [16, 39].

Мета роботи — висвітлити важливість профілактики та контролю лікарської резистентності ВІЛ як однієї з причин обмеження можливостей антиретровірусної терапії та її зниження ефективності.

Матеріали та методи

Проведено пошук джерел інформації щодо лікарської резистентності ВІЛ у наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed за такими ключовими словами, як «резистентність ВІЛ», «тестування на резистентність ВІЛ», «мутації лікарської резистентності ВІЛ». Після опрацювання публікацій для огляду вибрали фахові джерела, що відповідали умовам запиту. Перевагу віддавали джерелам інформації, опублікованим із 2020 до 2024 р.

Результати та обговорення

За даними Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США, поширеність лікарської резистентності до АРТ становить 16 % у пацієнтів, які раніше не отримували лікування [39]. Імовірність розвитку резистентності до препаратів АРТ зростає внаслідок певних характеристик ВІЛ, індивідуальних особливостей пацієнта й вибору АРТ (табл. 1) [8].

Нині є шість класів препаратів для лікування ВІЛ-інфекції, які впливають або на окремі вірусні білки, або на прикріплення до клітини-господаря [36]: нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (НІЗТ), інгібітори протеази (ІП), ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібітори проникнення, інгібітори перенесення ланцюгів інтегрази (ІПЛІ) та інгібітори капсидів. Інгібітори проникнення додатково поділяють на підкласи залежно від механізму дії: інгібітори до приєд-

Таблиця 1. Чинники, що призводять до розвитку лікарської резистентності

Чинники, пов'язані з вірусами	Чинники, пов'язані з пацієнтом	Чинники, пов'язані з АРТ	Чинники, що спричиняють виникнення резистентних до лікарських мутацій
Помилкова реплікація геному	Невдалий досвід лікування ВІЛ	Низький бар'єр опору	Лікарська взаємодія препаратів АРТ з іншими лікарськими засобами
Генетична рекомбінація	Високе вірусне навантаження до початку АРТ	Неоптимальна концентрація ЕС95 (ефективна концентрація, що спричиняє 95 % пригнічення вірусу)	Переривчастий доступ до АРТ (наявність соціально-економічних причин, пропущені візити до лікаря тощо)
Швидка реплікація ВІЛ (1010 віріонів на добу в нелікованих пацієнтів)	Низька кількість CD4-лімфоцитів до початку АРТ	Тривалий період напіввиведення	Недотримання графіка проведення АРТ
	Коморбідне тло	Монотерапія	
		Неоптимальна ефективність	

Таблиця 2. Клінічно значущі мутації лікарської резистентності для класів препаратів та їхня глобальна поширеність

Клас препаратів	Препарати АРТ, які широко використовують у клінічній практиці	Поширені мутації, пов'язані з резистентністю до препаратів АРТ	Препарати вибору для виявлення МЛР	Поширеність мутацій лікарської резистентності у світі, %	
				Пацієнти з досвідом лікування	Пацієнти, які не отримували лікування
Інгібітори зворотної транскриптази нуклеозидів/нуклеотидів	Абакавір (ABC)	M184B	ZTC, FTC, ABC, ddi	43,9	0,2
	Емтрицитабін (FTC)	T215Y	AZT, d4T	22,8	0
	Ламівудин (ZTC)	M41L	AZT, d4T	22,6	0,2
	Тенофовіру алафенамід (TAF)	D67N	AZT, d4T	19,6	0
	Тенофовіру дизопроксил фумарат (TDF)	K70R	AZT, d4T	16,2	0
	Ставудін (d4T)	L210W	AZT, d4T	12,4	0
	Зидовудин (ZDV, AZT)	K219Q	AZT, d4T	9,6	0,1
		T215F	SQV, NFV, IDV, LPV	5,7	0
		L90M	IDV, LPV	22	0,3
		I54V	IDV, LPV	18,9	0
	V82A		18,2	0	
Інгібітори протеази	Атазанавір (ATV)	M46I	Усі ІІІ, крім SQV та DRV	17,8	0,3
	Атазанавір/Кобіцистат (ATV/COBI)	L33F	Усі ІІІ, крім ATV, IDV і	10,3	0,4
	Дарунавір (DRV)	I84V	SQR	9,1	0
	Дарунавір/Кобіцистат (DRV/COBI)	M46L	Усі ІІІ	6,9	0,4
	Лопінавір (LPV)	K103N	Усі ІІІ, крім SQV та DRV	33,9	1,3
Поліпшені схеми інгібіторів протеази (+ ритонавір/кобіцистат)	Фосампренавір (FPV)		EFV, NVP		
	Нелфінавір (NFV), Ритонавір (RTV), Тіпраанавір (TPV)				
	Саквінавір (SQV)				
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	Доравірін (DOR)	Y181C	Усі ННІЗТ, крім DOR	18,6	0,1
	Ефавіренц (EFV)	G190A	EFV, NVP	14,1	0,2
	Етравірін (ETR)	K101E	Усі ННІЗТ, крім DOR	7,3	0,2
	Невірапін (NVP)	V106M	EFV, NVP	6,9	0
Інгібітори проникнення	Енфувіртид (T-20)				
	Фостемсавір (FTR)				
	Ібалізумаб (IBA)	Недоступний	Недоступний	Недоступний	Недоступний
Інгібітори перенесення ланцюга інтегрази	Маравірок (MVC)				
	Біктегравір (BIC)	N155H	RAL, EVG	19,7	0
	Каботегравір (CAB)	G140S	RAL, EVG	12,7	0
	Долутегравір (DTG)	Q148H	RAL, EVG	11,9	0
	Ельвітегравір (EVG)	Q148R	RAL, EVG	5,1	0
Ралтегравір (RAL)	Y143R	RAL	5,0	0	
Інгібітор капсули	Ленакапавір (LEN)	M66I	LEN	Недоступний	Недоступний

нання, інгібітори після приєднання, антагоністи хемокінових рецепторів типу CC5 (CCR5) та інгібітори злиття (табл. 2).

Мутації лікарської резистентності можуть виникати як до певного препарату, так і до класу препаратів. Наприклад, МЛР НІЗТ і ННІЗТ виникають в гені зворотної транскриптази ВІЛ. Мутації лікарської резистентності до НІЗТ або знижують ефективність зв'язування з активним сайтом зворотної транскриптази, або спричиняють розблокування праймерів, що закінчуються

НІЗТ [12, 15]. У разі ННІЗТ МЛР інгібують взаємодію або зменшують доступ препаратів до сайту зв'язування в зворотній транскриптазі. Стійкість до ІІІ виникає через мутації в активному сайті протеази ВІЛ, але може частково модулюватись мутаціями сайту розщеплення поліпротеїну ВІЛ [9]. Більшість МЛР для ІІІІ пов'язані або з конформаційними змінами в каталітичній ділянці інтегрази ВІЛ, або з мутаціями в С-кінцевому домені інтегрази [35]. Крім того, резистентність до цього класу препаратів може вини-

кати внаслідок мутацій у генах, відмінних від інтегрази, таких як вірусний 3-поліпуриновий тракт, або накопичення множинних мутацій у гені глікопротеїну оболонки [21, 27]. Цим можна пояснити рідкісні випадки лікарської резистентності в пацієнтів, які отримують ІПЛІ другого покоління без відомих МЛР у гені інтегрази.

У генах білків оболонки ВІЛ виявлено МЛР до інгібіторів проникнення, але ділянки появи мутацій відрізняються залежно від підкласу препарату. Так, МЛР, відповідальні за резистентність до інгібіторів злиття, виявлені в ділянці gp41 ВІЛ [21]. Після лікування інгібіторами до приєднання, інгібіторами після приєднання, антагоністами ССR5 МЛР виникали у ділянці гена білка оболонки gp120. Оскільки ці види мутацій виникають у різних місцях, МЛР для одного підкласу не відповідальні за резистентність до інших підкласів інгібіторів проникнення [14, 38]. Мутації лікарської резистентності до інгібіторів капсидів пов'язані з конфармацевтичними змінами в гексамерах капсиду ВІЛ, що призводить до стеричних перешкод, які протидіють зв'язуванню інгібітору капсиду з відповідною ділянкою ВІЛ. Це запобігає стабілізації вірусного ядра, опосередкований інгібітором капсиду, і подальшому блокуванню вірусної інтеграції [5, 34].

Поширеність МЛР відрізняється в різних країнах через відмінності у використанні АРТ, доступі до моніторингу та, меншою мірою, підтипі вірусу. Виникнення резистентності під час лікування в більшості випадків пов'язане з невдалим пригніченням реплікації вірусу через неоптимальний рівень препарату, часто при поганій прихильності до терапії та/або неправильно підібраній схемі терапії [6, 23]. Основні МЛР пов'язані з певним класом препаратів, та їхня поширеність у світі наведені в табл. 2 [8].

Дані, наведені в табл. 2, свідчать про те, що резистентність вірусу, спричинена лікуванням, є поширенішою, ніж вірусна резистентність, що передається, і для якої показники переданої лікарської резистентності до препаратів відрізняються. Однак класи антиретровірусних препаратів з високими показниками резистентності до лікування, такі як ННІЗТ, також мають високі показники переданої резистентності [28]. Передана резистентність до препаратів класу ІПЦІ трапляється рідко, хоча її поширеність слід продовжувати контролювати в усьому світі через збільшення досвіду використання цього класу препаратів [3].

Вибір початкової АРТ у країнах із низьким та середнім рівнем доходу ґрунтується на оцінках поширеності лікарської резистентності ВІЛ на популяційному рівні в осіб, які починають тера-

пію. Раніше ВООЗ рекомендувала методи класифікації поширеності переданої лікарської резистентності в пацієнтів, які, ймовірно, недавно були інфіковані ВІЛ. Такий підхід був розроблений для максимального включення вірусу з МЛР, переданими до того, як їх витіснили пристосовані ревертанти дикого типу [3, 25]. Однак дані обстеження не були репрезентативними на національному рівні, в умовах низької захворюваності та обмежених критеріїв залучення учасників ускладнювали завершення реєстрації підходу до оцінки лікарської резистентності в розумні терміни [7].

У 2015 р. ВООЗ змінила стратегію нагляду за лікарською резистентністю ВІЛ, зосередившись насамперед на хворих, які ще не розпочали АРТ або які раніше приймали антиретровірусні препарати та відновили терапію першої лінії, наприклад, ті, хто отримував АРТ для профілактики передачі інфекції від матері до дитини, або пацієнти, в яких попередня АРТ була перервана. Таку лікарську резистентність назвали резистентністю до початку лікування [41]. Ця стратегія спостереження дає змогу оцінити загальне навантаження лікарської резистентності ВІЛ серед пацієнтів, яким первинно або повторно призначають АРТ, і найкраще підтримує оптимізацію клінічних протоколів лікування ВІЛ-інфекції в дорослих та підлітків у межах підходу громадської охорони здоров'я в більшості країн із низьким та середнім рівнем доходу.

За даними ВООЗ, схеми АРТ, що ґрунтуються на ННІЗТ, рекомендують як схеми лікування першої лінії в більшості країн [22]. Поширеність резистентності до препаратів АРТ класу ННІЗТ до початку лікування зросла до понад 10 % у зв'язку з високою поширеністю АРТ у країнах із низьким та середнім рівнем доходу [30]. З огляду на це з 2019 р. ВООЗ рекомендує долутегравір як кращий препарат першої та другої лінії для всіх пацієнтів, оскільки він має менше побічних ефектів, ніж ННІЗТ, і високий генетичний бар'єр для розвитку лікарської резистентності [42]. Лікарська резистентність до початку лікування може обмежувати можливості АРТ і знижувати її ефективність [4]. Люди, які живуть із ВІЛ, змушені купувати інші препарати АРТ у зв'язку з високою поширеністю лікарської резистентності до широко використовуваних схем лікування першої лінії ще до початку лікування, що збільшує економічне навантаження на них. Зростання смертності та збільшення кількості нових випадків ВІЛ-інфекції через незадовільні результати АРТ перешкоджатимуть глобальній профілактиці та боротьбі з епідемією ВІЛ/синдрому набутого імунodefіциту [31, 33]. Якщо проблема

лікарської резистентності ВІЛ не буде ефективно вирішена, це може призвести до збільшення кількості резистентних до лікарських препаратів вірусів та виникнення множинної лікарської резистентності [20]. Таким чином, важливо проводити безперервний нагляд за лікарською резистентністю серед людей, які живуть з ВІЛ, але тестування на резистентність до ВІЛ не є рутинною процедурою для клінічного ведення хворих у більшості країн із низьким та середнім рівнем доходу через високу вартість цього методу дослідження.

Взаємодія всіх МЛР, наявних у певній популяції вірусів, визначає рівень лікарської резистентності або чутливості до певного лікарського засобу та/або схеми лікування. Мутації мають різний рівень резистентності до різних препаратів у межах одного класу. Наприклад, мутація протеази I84V значно знижує чутливість до атазанавіру, але лише незначно впливає на чутливість до лопінавіру та дарунавіру. Поява окремих МЛР та їхній вплив на вірусну пристосованість також можуть відрізнятися в підтипах ВІЛ. Мутації лікарської резистентності, визначені для певного препарату, також можуть зробити вірусну популяцію менш чутливою до інших препаратів у межах того самого класу (перехресна резистентність). Наприклад, мутації інтегрази G140S та Q148H/K/R, які можуть бути визначені для ральтегравіру або ельвітегравіру, у поєднанні можуть підвищувати резистентність до долутегравіру та біктегравіру [8].

На відміну від перехресної резистентності деякі МЛР, які надають стійкість до одного препарату, можуть призвести до того, що популяція вірусу стане чутливішою до іншого препарату в межах того самого класу. Наприклад, мутація RT M184V спричиняє високий рівень резистентності до ламівудину та емтрицитабіну при одночасному підвищенні чутливості до зидовудину та тенофовіру *in vitro* [8]. Це вважалося потенційним механізмом стійкої ефективності комбінованої терапії зидовудин/ламівудин, але виявилося, що сенсibiliзація до зидовудину є тимчасовим ефектом M184V [8]. У деяких випадках така підвищена сприйнятливості може виникати й між класами препаратів. Наприклад, мутація RT F227C, визначена для доравірину, надає гіперсприйнятливості до досліджуваного нуклеозидного інгібітора транслокації зворотної транскриптази іслатравіру *in vitro* [26].

Мутації, що забезпечують відносно високий рівень лікарської резистентності (первинні МЛР), часто спричиняють зниження вірусної пристосованості та реверсію вірусу до дикого типу [8]. Додаткові або вторинні МЛР можуть діяти синергічно, що призводить до більшої та ширшої стій-

кості та/або компенсації втрати вірусної пристосованості, спричиненої первинною МЛР [13]. Первинні МЛР зазвичай передують вторинним МЛР. Багато МЛР погіршують вірусну пристосованість, тому при відміні препарату, до якого розвинулася резистентність, може відбуватися реверсія вірусної популяції з МЛР до дикого типу [8]. Реверсія може також виникнути через активацію архівного вірусу дикого типу з латентно інфікованих клітин, який швидко витісняє мутований вірус. У випадках переданої лікарської резистентності, коли немає архівного вірусу дикого типу, реверсія відбувається повільніше за рахунок зворотної мутації мутованого штаму [8]. Швидкість реверсії може змінюватися залежно від кількості необхідних зворотних мутацій, впливу на здатність вірусної реплікації з боку окремих МЛР і відносної пристосованості мутантних та зворотномутованих вірусів (на які можуть впливати вторинні МЛР) [8]. Крім того, еволюційний шлях до реверсії до дикого типу може бути заблокований у вірусів, які мають множинні мутації та знижену здатність до реплікації за допомогою механізму, відомого як компенсаторна фіксація. Наприклад, тривале збереження (до 4 років) множинних МЛР до ІІ спостерігали в пацієнтів після відміни цього класу препаратів. Імовірно, це пов'язане з подальшими вторинними мутаціями, які вже частково компенсували початкову втрату реплікативної здатності [8].

Хоча вірусна популяція потенційно повертається до дикого типу, після відміни препарату, до якого розвинулася резистентність, МЛР зберігаються протягом усього життя завдяки інтеграції ВІЛ у геном клітини-господаря [18]. Мутації лікарської резистентності можуть архівуватися як провірусна ДНК у клітинній ДНК людини та з'являтися в циркулюючій вірусній популяції при повторному призначенні лікарського препарату, який раніше використовували в схемі і до якого розвинулася резистентність [13]. При виборі нової схеми лікування для пацієнта, який не відповів на терапію, слід враховувати повну історію АРТ, причини вірусологічної невдачі, а також результати поточних і попередніх тестів на резистентність за можливості [13].

Найпоширенішим способом тестування на резистентність до препаратів АРТ є використання генотипових тестів. У пацієнтів із більшим анамнезом лікування і, можливо, складнішими моделями мутацій фенотипові тести на резистентність до препаратів АРТ можуть доповнювати тестування генотипу.

Популяційне секвенування за Сенгером тривалий час є стандартною процедурою для виявлення всіх мутацій резистентності ВІЛ, але воно зазвичай

чай не виявляє рідкісних резистентних до препаратів варіантів ВІЛ, частота яких становить менше ніж 15–20 % у межах квазівидів, через низьку чутливість тесту [42]. Такі варіанти резистентності можуть бути наявними у ВІЛ-інфікованих осіб як до початку лікування, так і під час АРТ, що призводить до неефективності лікування. Тому моніторинг цих мутацій має вирішальне значення для досягнення ефективності терапії ВІЛ.

Секвенування нового покоління (СНП) може виявляти як поширені, так і рідкісні резистентності до препаратів АРТ. Доведено його придатність для виявлення мутацій лікарської резистентності ВІЛ-1 [18]. Використання методів СНП у тестуванні на генотипову резистентність дасть змогу поліпшити діагностику та нагляд за ВІЛ при менших витратах та рівні автоматизації. Традиційне використання порога < 20 % для секвенування за Сенгером може підвищити чутливість тесту на виявлення пацієнтів із ризиком вірусологічної невдачі під час АРТ першої лінії на основі ННІЗТ [24]. Рідкісні варіанти лікарської резистентності можуть значною мірою бути пов'язані із дозозалежним підвищеним ризиком вірусологічної невдачі АРТ першої лінії [37]. Інші дослідження показали, що невелика кількість виявлених випадків лікарської резистентності не була пов'язана з невдачею АРТ без попередньої АРТ [10].

Таким чином, з одного боку, слід пам'ятати, що, незважаючи на потенційну можливість розвитку множинних МЛР, резистентність не є широко поширеним явищем в епоху ефективної та добре переносної АРТ першої лінії з високим генетичним бар'єром резистентності. З другого боку, всебічне розуміння лікарської резистентності ВІЛ і того, як її можна контролювати в клінічних умовах, є актуальним для забезпечення постійного пригнічення реплікації вірусу, особливо для країн із низьким та середнім рівнем доходу. Вибір схеми АРТ із високим бар'єром резистентності –

ключовий крок у запобіганні їй, але інші чинники, такі як вибір простої, добре переносної АРТ, підтримання прихильності до лікування та моніторинг лікарської взаємодії, не менш важливі. Слід пам'ятати, що після появи МЛР вони стають довічними та можуть обмежити можливості лікування в межах класів. Розуміння причин вірусологічного збою має важливе значення для мінімізації подальшого розвитку резистентності та забезпечення успіху нових методів лікування. Профілактика та контроль лікарської резистентності ВІЛ мають вирішальне значення для підтримки ефективності сучасних антиретровірусних препаратів. Найважливішим інструментом моніторингу розвитку резистентності ВІЛ до певних лікарських засобів є тестування на можливі МЛР. Перевагу віддають генотиповим тестам на лікарську резистентність, лише в деяких випадках їх можна доповнити фенотиповими тестами, наприклад, за великого анамнезу лікування або наявності складніших моделей мутацій резистентності. Із генотипових тестів СНП видається перспективнішим через його вищу чутливість і специфічність порівняно зі стандартним секвенуванням за Сенгером. Воно має стати важливою частиною майбутніх досліджень розвитку лікарської резистентності на основі МЛР.

Висновки

1. Лікарська резистентність здебільшого трапляється при застосуванні раніших схем АРТ, наприклад, на основі ННІЗТ.
2. Вибір сучасних схем АРТ із високим порогом резистентності є ключовим кроком у запобіганні розвитку лікарської резистентності ВІЛ.
3. Генотипові тести (СНП) є пріоритетними методами тестування на резистентність ВІЛ.
4. Профілактика й контроль лікарської резистентності ВІЛ мають вирішальне значення для підтримки ефективності сучасних антиретровірусних препаратів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу – Д.О. Потій, І.В. Антонюк, К.О. Коломієць; опрацювання матеріалу – В.В. Потій, Д.О. Потій, В.Т. Кірієнко, І.В. Антонюк, К.О. Коломієць; написання статті – В.В. Потій, Д.О. Потій; редагування статті – В.П. Мельник, В.Т. Кірієнко.

Список літератури

1. Ambrosioni J, Rojas Liévano J, Berrocal L, et al. Real-life experience with bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in a large reference clinical centre. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Mar 31;77(4):1133-9. doi: 10.1093/jac/dkab481. PMID: 35040990.
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4:e349-e356. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8.
3. Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antivir Ther.* 2008;13(Suppl 2):25-36.
4. Bertagnolio S, Hermans L, Jordan MR, et al. Clinical impact of pretreatment human immunodeficiency virus drug resistance in people initiating nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2021 Aug 2;224(3):377-88. doi: 10.1093/infdis/jiaa683.
5. Bester SM, Adu-Ampratwum D, Annamalai AS, et al. Structural and mechanistic bases of viral resistance to HIV-1 capsid inhibitor lenacapavir. *mBio.* 2022 Oct 26;13(5):e0180422. doi: 10.1128/mbio.01804-22.
6. Blassel L, Zhukova A, Villabona-Arenas CJ, Atkins KE, Hué S, Gascuel O. Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges. *Curr Opin Virol.* 2021;51:56-64. doi: 10.1016/j.coviro.2021.09.009.
7. Bussmann H, de la Hoz Gomez F, Roels TH, et al. Prevalence of transmitted HIV drug resistance in Botswana: lessons learned from the HIVDR-Threshold Survey conducted among women presenting for routine antenatal care as part of the 2007 national sentinel survey. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011;27(4):365-72. doi: 10.1089/aid.2009.0299.
8. Carr A, Mackie NE, Paredes R, Ruxrungtham K. HIV drug resistance in the era of contemporary antiretroviral therapy: A clinical perspective. *Antivir Ther.* 2023;28(5). doi: 10.1177/13596535231201162.
9. Chang MW, Torbett BE. Accessory mutations maintain stability in drug-resistant HIV-1 protease. *J Mol Biol.* 2011 Jul 22;410(4):756-60. doi: 10.1016/j.jmb.2011.03.038.
10. Chimukangara B, Samuel R, Naidoo K, de Oliveira T. Primary HIV-1 drug resistant minority variants. *AIDS Rev.* 2017 Apr-Jun;19(2):89-96.
11. Chung MH, McGrath CJ, Beck IA, et al. Evaluation of the management of pretreatment HIV drug resistance by oligonucleotide ligation assay: A randomised controlled trial. *Lancet HIV.* 2020;7:e104-e112. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30337-6.
12. Cilentio ME, Kirby KA, Sarafianos SG. Avoiding drug resistance in HIV reverse transcriptase. *Chem Rev.* 2021 Mar 24;121(6):3271-96. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00967.
13. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol.* 2016 Dec;46:292-307. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.031.
14. Collier DA, Monit C, Gupta RK. The impact of HIV-1 drug escape on the Global Treatment Landscape. *Cell Host Microbe.* 2019 Jul 10;26(1):48-60. doi: 10.1016/j.chom.2019.06.010.
15. Das K, Arnold E. HIV-1 reverse transcriptase and antiviral drug resistance. Part 2. *Curr Opin Virol.* 2013 Apr;3(2):119-28. doi: 10.1016/j.coviro.2013.03.014.
16. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines version 11.1. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf.
17. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA.* 2023;329(1):63-84. doi: 10.1001/jama.2022.22246.
18. Geretti AM, Blanco JL, Marcelin AG, et al. HIV DNA sequencing to detect archived antiretroviral drug resistance. *Infect Dis Ther.* 2022;11:1793-803. doi: 10.1007/s40121-022-00676-y.
19. Godfrey C, Thigpen MC, Crawford KW, et al. Global HIV antiretroviral drug resistance: a perspective and report of a National Institute of Allergy and Infectious Diseases consultation. *J Infect Dis.* 2017;216:S798-S800. doi: 10.1093/infdis/jix137.
20. Guglielmi G. Highly virulent HIV variant found circulating in Europe. *Nature.* 2022. doi: 10.1038/d41586-022-00317-x.
21. Hikichi Y, et al. Mutations outside integrase lead to high-level resistance to dolutegravir. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Seattle, Washington; 2023.
22. HIV Drug Resistance Report 2021[EB] [(accessed on 16 August 2023)]. Available online: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240038608>.
23. Hultquist JF, Lee K, KewalRamani VN, Diaz-Griffero F. GS-CA1 and lenacapavir stabilize the HIV-1 core and modulate the core interaction with cellular factors. *iScience.* 2021 Dec 9;25(1):103593. doi: 10.1016/j.isci.2021.103593.
24. Inzaule SC, Hamers RL, Noguera-Julian M, Casadellà M, Pareira M, Kityo C, Steegen K, Naniche D, Clotet B, Rinke de Wit TF, Paredes R; PanAfrican Studies to Evaluate Resistance. Clinically relevant thresholds for ultrasensitive HIV drug resistance testing: a multi-country nested case-control study. *Lancet HIV.* 2018 Nov;5(11):e638-e646. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30177-2.
25. Jordan MR, Bennett DE, Bertagnolio S, Gilks CF, Sutherland D. World Health Organization surveys to monitor HIV drug resistance prevention and associated factors in sentinel antiretroviral treatment sites. *Antivir Ther (Lond).* 2008;13(Suppl 2):15.
26. Lai MT, Feng M, Xu M, et al. Doravirine and islatravir have complementary resistance profiles and create a combination with a high barrier to resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66:e0222321. doi: 10.1128/aac.02223-21.
27. Malet I, Subra F, Charpentier C, et al. Mutations located outside the integrase gene can confer resistance to HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *mBio.* 2017 Sep 26;8(5):e00922-17. doi: 10.1128/mBio.00922-17.
28. McClung RP, Oster AM, Ocfemia MCB, et al. Transmitted drug resistance among human immunodeficiency virus (HIV)-1 diagnoses in the United States, 2014-2018. *Clin Infect Dis.* 2022 Mar 23;74(6):1055-62. doi: 10.1093/cid/ciab583.
29. Milne RS, Beck IA, Levine M, et al. Low-frequency pre-treatment HIV drug resistance: Effects on 2-year outcome of first-line efavirenz-based antiretroviral therapy. *AIDS.* 2022;36:1949-58. doi: 10.1097/QAD.0000000000003361.
30. Ouyang F, Yuan D, Zhai W, Liu S, Zhou Y, Yang H. HIV-1 drug resistance detected by next-generation sequencing among ART-naïve individuals: a systematic review and meta-analysis. *Viruses.* 2024 Feb 2;16(2):239. doi: 10.3390/v16020239.
31. Pelchen-Matthews A, Borges ÁH, Reekie J, Rasmussen LD, Wiese L, Weber J, et al; EuroSIDA study. Prevalence and Outcomes for Heavily Treatment-Experienced Individuals Living With Human Immunodeficiency Virus in a European Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021 Jun 1;87(2):806-17. doi: 10.1097/QAI.0000000000002635.
32. Perrier M, Visseaux B, Landman R, et al. No impact of HIV-1 protease minority resistant variants on the virological response to a first-line PI-based regimen containing darunavir or atazanavir. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1;73(1):173-6. doi: 10.1093/jac/dkx366.
33. Phillips AN, Stover J, Cambiano V, et al. Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS-associated mortality, new infections, and antiretroviral therapy program costs in Sub-Saharan Africa. *J Infect Dis.* 2017;215:1362-5. doi: 10.1093/infdis/jix089.
34. Rose R, Gartland M, Li Z, et al. Clinical evidence for a lack of cross-resistance between tenofovir and ibalizumab or maraviroc. *AIDS.* 2022 Jan 1;36(1):11-8. doi: 10.1097/QAD.0000000000003097.
35. Shafer RW, Schapiro JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev.* 2008 Apr-Jun;10(2):67-84.
36. Shin YH, Park CM, Yoon CH. An Overview of human immunodeficiency virus-1 antiretroviral drugs: general principles and current status. *Infect Chemother.* 2021 Mar;53(1):29-45. doi: 10.3947/ic.2020.0100.

37. Su Y, Cai R, Zhu Y, et al. Pre-existing low-frequency resistance mutations increase the risk of antiretroviral treatment failure in HIV-1 naïve patients. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Nov 20;136(22):2756-8. doi: 10.1097/CM9.0000000000002901.
38. Su Y, Chong H, Xiong S, Qiao Y, Qiu Z, He Y. Genetic pathway of HIV-1 resistance to novel fusion inhibitors targeting the Gp41 pocket. *J Virol*. 2015 Dec;89(24):12467-79. doi: 10.1128/JVI.01741-15.
39. United States Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>.
40. Visseaux B, Assoumou L, Mahjoub N, et al. Surveillance of HIV-1 primary infections in France from 2014 to 2016: Toward stable resistance, but higher diversity, clustering and virulence? *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:183-93. doi: 10.1093/jac/dkz404.
41. World Health Organization. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. [Internet]. 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550055>.
42. Yang LL, Li Q, Zhou LB, Chen SQ. Meta-analysis and systematic review of the efficacy and resistance for human immunodeficiency virus type 1 integrase strand transfer inhibitors. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:547-55. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.008.

V.V. Potii¹, D.O. Potii¹, V.P. Melnyk¹, V.T. Kiriienko², I.V. Antoniuk¹, K.O. Kolomiiets¹

¹ Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

HIV Drug Resistance in the Era of Modern Antiretroviral Therapy (Review)

The widespread use of antiretroviral therapy (ART), including in low- and middle-income countries, on the one hand, has reduced HIV-related morbidity and mortality, but on the other hand, it has led to an increase in the number of cases of HIV infection associated with a variant of the virus resistant to ART drugs. Although cases of drug resistance to modern ART regimens are rare, an analysis of foreign literature in recent years has shown that the problem of HIV drug resistance is relevant, especially for low- and middle-income countries, given the fact that the latter widely use ART regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) of HIV, to which the level of resistance is higher compared to more modern ART regimens.

Objective – to highlight the importance of prevention and control of HIV drug resistance as one of the materials for limiting the possibilities of ART and reducing its effectiveness.

Materials and methods. A search for sources of information on HIV drug resistance was conducted in the scientometric databases Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed using the following keywords: «HIV resistance», «HIV resistance testing», «HIV drug resistance mutations». After processing the publications, professional sources that met the query conditions were selected for review. Preference was given to sources of information that were published from 2020 to 2024.

Results and discussion. The basis of changes in the genetic structure of HIV is multiple drug resistance mutations (MDRs), which can appear both during the suppression of viral replication by ART drugs (mutations that arise during treatment) and be transmitted during primary HIV infection (mutations that are transmitted). The latter are associated with virological failure and limitation of ART options in patients even before the start of treatment. Analysis of literature sources showed that the prevalence of drug resistance varies between countries, but in general does not exceed 20 % for most countries and is mostly found with the use of earlier ART regimens. Based on this, it is extremely important to take into account the full history of ART and the results of current and previous resistance tests. However, it should be taken into account that testing for HIV drug resistance is not a routine method of research in low- and middle-income countries.

Modern ART regimens have higher barriers to the development of drug resistance. The selection of ART drugs with a high resistance barrier and the control of drug resistance mutations are key to success in preventing the development of the latter.

The most common way to test for HIV resistance to ART drugs is the use of genotypic tests. Among the latter, next-generation sequencing (NGS) is a promising method for detecting drug resistance mutations, which is urgently needed in improving HIV diagnostics and surveillance, especially in identifying patients at risk of virological failure during first-line ART based on NNRTIs of HIV.

Conclusions. HIV drug resistance is not common and is mostly found in low- and middle-income countries that use ART regimens with lower resistance barriers, such as NNRTIs. Therefore, the choice of modern ART regimens with high resistance thresholds is a key step in preventing the development of HIV drug resistance. Genotypic tests, such as NGS, are the preferred methods for testing of HIV resistance. In turn, the prevention and control of HIV drug resistance is crucial to maintaining the effectiveness of modern antiretroviral drugs.

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, drug resistance mutations, next-generation sequencing.

Контактна інформація / Corresponding author

Потій Вікторія Віталіївна, к. мед. н., доц. кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії та дерматовенерології
<https://orcid.org/0000-0002-3710-3009>
E-mail: v.potii@kmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції / Received 21.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 06.03.2025.

Стаття опублікована / Published 29.07.2025.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Потій ВВ, Потій ДО, Мельник ВП, Кірієнко ВТ, Антонюк ІВ, Коломієць КО. Лікарська резистентність вірусу імунодефіциту людини в епоху сучасної антиретровірусної терапії (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;3:107-115. doi: 10.30978/TB2025-3-107.
- Potii VV, Potii DO, Melnyk VP, Kiriienko VT, Antoniuik IV, Kolomiets KO. [HIV Drug Resistance in the Era of Modern Antiretroviral Therapy (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;3:107-115. <http://doi.org/10.30978/TB2025-3-107>. Ukrainian.